

**Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola**

**Gyógyszertechnológia Oktatási Program
Programvezető: Prof. Dr. Habil. Szabó-Révész Piroska Ph.D., D.Sc.**

**Gyógyszertechnológiai Intézet
Témavezető: Prof. Dr. Habil. Pintye-Hódi Klára Ph.D., D.Sc.**

Szalay Annamária

**A SZEMCSEMÉRET JELENTŐSÉGÉNEK ÚJ ASPEKTUSAI
A TABLETTÁZÁS SZEMSZÖGÉBŐL**

Szigorlati Bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Erős István MTA doktor, SZTE GYTK Gyógyszertechnológiai Intézet
Tagok: Dr. Bácskay Ildikó Ph.D., DE OEC Gyógyszertechnológiai Tanszék
Dr. Blázsó Gábor Ph.D., SZTE GYTK Gyógyszerhatástani Intézet

Bíráló Bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Báthori Mária MTA doktor, SZTE GYTK Farmakognóziai Intézet
Opponensek: Prof. Dr. Zelkó Romána MTA doktor, SE Egyetemi Gyógyszertár - Gyógyszerügyi
Szervezési Intézet
Dr. Bajdik János Ph.D., Meditop Gyógyszeripari Kft., Pilisborosjenő
Tagok: Dr. Dredán Judit Ph.D., SE Gyógyszerészeti Intézet
Dr. Szakonyi Zsolt Ph.D., SZTE GYTK Gyógyszerkémiai Intézet

Szeged

2015

1. BEVEZETÉS

Napjainkban a szilárd gyógyszerformák (porok, tabletták, kapszulák) a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerformák, hiszen a terápiás hasznosíthatóság és a betegek együttműködése (compliance) szempontjából is számos előnnyel rendelkeznek.

Porokkal, poranyagokkal a gyógyszerészet valamennyi szegmensében, tehát az iparban és a gyógyszerellátás területén egyaránt találkozunk. A szilárd gyógyszerformák legkisebb építőkövei a szemcsék. Bár napjainkra a szemcsék méretének, és reológiai sajátságainak (folyási tulajdonságok) fontossága jól ismert, az újabb és újabb gyógyszer technológiai eljárások, és modern gyógyszerformák megjelenése elkerülhetlenné teszik a kiindulási anyagok (összetevők) minél alaposabb megismerését. A mini-tabletták megjelenése szintén maga után vonta a szemcseméret új szemszögből való vizsgálatának igényét.

2. CÉLKITŰZÉS

Munkám során elsődleges cél volt, hogy bemutatásra kerüljön – a preformulációs vizsgálatok részeként –, a szilárd anyagok szemcseméretének, és az alakra vonatkozó tulajdonságok meghatározásának fontossága; figyelembe véve a mini-tabletták előállítását is.

Ph.D. értekezésem és téziseim megállapításait szerkezetileg három rész köré lehet csoportosítani:

Munkám első részében a megfelelő és gyors részecskeméret-meghatározó módszerek kiválasztásának szükségességét kívántam bemutatni; amelyek egyaránt alkalmasak mind a kiindulási anyagok, mind a végtermékek szemcseméretének jellemzésére.

A **második részben** a kohéziós koefficiensnek a szilárd részecskék folyási sajátságaira gyakorolt hatását elemeztem. Eredményeim lehetővé teszik azon legkisebb kifolyási átmérő nagyságának előzetes becslését, melyen keresztül a szemcsék képesek szabadon kifolyni a matricaüregbe - a tablettázási folyamat részeként -, a töltés során.

A **harmadik rész** a hagyományos tabletták előállításánál a szemcseméret préselésre gyakorolt hatását mutatja be. A vizsgálataim során nyert préselési paraméterek extrapolálásával pedig megadható – a vizsgálatok számának a növelése nélkül - a mini-tabletták előállításához szükséges préserő.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Anyagok

Modell-anyagként a **szorbit** került kiválasztásra. Ez a cukor-alkohol világszerte töltőanyagként kerül felhasználásra közvetlen préseléshez; a gyógyszeriparban, és az élelmiszeriparban, egyaránt. Két kristályos (Minta 1 és 2 (Ph. Eur.) és egy ún. “co-processed”, azaz bizonyos segédanyagokkal gyárilag szemcsésített kereskedelmi termékkel (Minta 3) (Merck, Darmstadt, Németország) dolgoztam.

Magnézium-sztearát (Ph. Eur.) lubrikánsként került felhasználásra, 1%-os mennyiségben (fajlagos felülete 0.69 m²/g).

Arbocel A300 (JRS Pharma, Rosenberg, Németország) mikrokristályos cellulóz; szerepét tekintve kötőanyagként és töltőanyagként használatos a tablettázás során.

3.2 Módszerek

3.2.1 Szemcseméret-meghatározás

A szemcsék vizsgálatát, a szemcseméret-meghatározást Laborlux S típusú fénymikroszkóppal (Leitz, Wetzlar, Németország) végeztük, melyhez képanalizáló rendszer (Leica Quantimet 500MC/Q500 MC/, LEICA Cambridge Ltd., Egyesült Királyság) került illesztésre. A berendezés alkalmas eszköznek bizonyult a vizsgálatok elvégzésére.

3.2.2 Morfológiai vizsgálatok

A részecskék morfológiáját pásztázó elektronmikroszkóppal (SEM) tanulmányoztuk (Hitachi 2400 S, Hitachi Scientific Instruments Ltd., Tokyo, Japán).

3.2.3 Szita-analízis

Analitikai szita-sorozat (Retsch GmbH & Co., Haan, Németország) szolgált a szita-analízis elvégzésére. A szitabetétek fonalközi távolsága: 125 µm, 315 µm, 400 µm, 500 µm, 630 µm, 710 µm and 1000 µm. A szitálási idő minden esetben 5 perc volt.

3.2.4 Homogenizálás

A porkeverékek homogenizálását Turbula mixerrel végeztük (Willy A., Bachofen Maschinenfabrik, Basel, Svájc). Paraméterek: 50 fordulat/perc, idő 10 perc.

3.2.5 Közei infravörös spektroszkópia (NIR)

A minták diffúz reflektanciáját (*R*%) 200-2500 nm-es hullámhossz-tartományban vizsgáltuk, Hitachi (Japán) U-3501 UV/VIS/NIR típusú spektrofotométer segítségével. A mintatartó 5mm-es, az integráló gömb 60 mm átmérőjű (*d*=60 mm), a detektor anyaga PbS volt.

A méréseket 1732 nm, 1584 nm, 1208 nm, 1070.5 nm és 1034 nm hullámhossz-tartományokban végeztük.

3.2.6 Folyási sajátság vizsgálatára szolgáló automata készülék

A folyási tulajdonságok meghatározása a Ph. Eur.-ban és a Ph. Hg. VIII.-ban is hivatalos, PTG típusú porreológiai vizsgáló készülékkel történt. A berendezés alkalmas a porok kifolyási idejének, a kifolyt halom lejtőszögének, tömegének, sűrűségének, térfogatának meghatározására; valamint a gördülékenységi vizsgálatok elvégzésére, amely a 100 g tömegű minta kifolyásának idejét méri, meghatározott nagyságú kifolyási nyílás mellett. A készülék tölcse rozsdamentes acélból készült, és 10, 15 és 25 mm-es változtatható átmérőjű nyílása segítségével a lejtőszög is vizsgálható.

3.2.7 Préselés

A tablettá-préselést Korsch EKO típusú, felműszerezett, excentrikus tablettázógép segítségével végeztük (Korsch Maschinenfabrik, Berlin, Németország), melyen nyúlásmérővel ellátott bélyegzők, valamint elmozdulásmérő is alkalmazásra került. A préselést 10 mm átmérőjű, lapos bélyegzőkkel végeztük (3 mm átmérőjű bélyegzők esetében a bélyegzők törékeny volta miatt ez nem lehetséges). Az elemanalízishez előállított tabletták esetében azonban enyhén homorú, 12 mm átmérőjű bélyegzőket használtunk.

A préserőt és az elmozdulás-távadót is előzetesen kalibráltuk WAZAU HM-HN-30 kN-D típusú cellával (Kaliber, Budapest, Hungary), ill. Mitutoyo mérőhasábok segítségével.

Paraméterek: Préselési nyomás (felső bélyegző): 15 ± 1 kN, a levegő relatív páratartalma 45-50%, levegő hőmérséklete: 26° C, préselési sebesség: 35 tabl./ perc, préselt mennyiség: 3x10 tablettá volt.

A préselés folyamata

A keverést követően, a poranyagokat tablettává préseltük. A kész tabletták törési szilárdságát Heberlein-készülékkel határoztuk meg (Flisa, Le Locle, Svájc). A geometriai paramétereket csavarmikrométer (Mitutoyo) segítségével mértük meg.

A tabletták jellemző adatait a préselést követően, 24 óra múlva vizsgáltuk meg, a szerkezetet (textúra) érintő esetleges változások (elasztikus visszarugózás) miatt.

3.2.8 Energia-diszperziós röntgen- fluoreszcencia analizáló készülék (XRF)

(MiniPal, Philips Analytical, Almelo, Hollandia)

A minta előkészítése nagyon gyors, és a mérés is rapid módon kivitelezhető. A spektrumokat az AXIL algoritmuson alapuló, ún. nem lineáris legkisebb négyzetes illesztés elve szerint értékeltük ki, amelyet az Antwerpeni Egyetem munkatársai fejlesztettek ki. A méréseket 5-10 alkalommal ismételtük meg.

4. EREDMÉNYEK

I. rész

4.1 A részecskék méretének és alakjának meghatározása

A képanalizátorral összekapcsolt fénymikroszkóp alkalmazása megfelelő módszernek bizonyult a szemcseméret-analízis elvégzésére. Átlagosan 500 részecskét vizsgáltunk minden szitálatlan minta esetében, amelyek véletlenszerűen lettek kiválasztva a poranyagból.

A készülék által elvégezhető 24 féle lehetséges alak-paraméter vizsgálata mellett a 4 legfontosabb tulajdonság – terület, hosszúság, szélesség, a legrövidebb Feret-átmérő, konvex kerület - meghatározása történt meg; a jellemző statisztikai paraméterek: átlag, standard deviancia (S.D.) azaz a szórás, valamint a minimum és a maximum értékek megadása mellett. Az eredményeket az *1. táblázat* mutatja be. (Az adatok a szitálatlan, kereskedelmi forgalomban kapható termékekre vonatkoznak.)

A további alaki paramétereket – azaz a kerekdedséget, és felületi egyenetlenséget –, a mérési adatok alapján, a képanalizátor szoftvere határozta meg.

1. táblázat A szemcsék főbb jellemzői

Minta		Hosszúság μm	Szélesség μm	Kerület μm	Konvex kerület μm	Kerekdedség	Felületi egyenetlenség
Minta 1	Átlag S.D.	286.41 100.83	207.2 69.62	889.68 330.21	793.4 270.78	1.47 0.19	1.12
Minta 2	Átlag S.D.	344.1 114.62	245.17 81.22	1048.42 373.01	946.36 306.17	1.46 0.25	1.11
Minta 3	Átlag S.D.	657.28 205.95	441.5 134.54	2101.07 719.81	1778.24 542.43	1.78 0.34	1.18

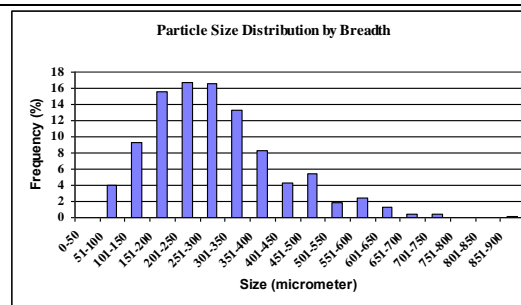
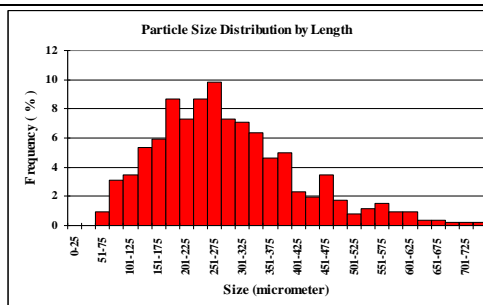
Az adatokból láthatók a minták szemcseméretének különbségei.

A Minta 1 tartalmazta a legkisebb kristályokat, míg a Minta 3 sokkal nagyobb részecskékből állt. A mérési eredményekből az is kitűnik, hogy a paraméterek meglehetősen nagy szórást mutatnak.

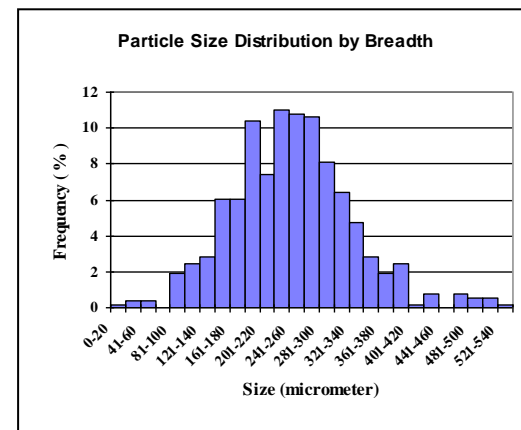
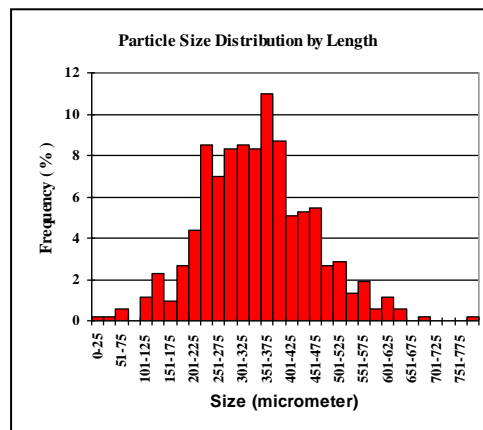
A kerekdedség vonatkozásában elmondható, hogy mindhárom minta nem-izometrikus szemcsékből áll. A Minta 1 és Minta 2 között nincs lényeges különbség a tulajdonságokban, az asszimmetria mértéke azonban a Minta 3 esetében szembetűnően nagyobb.

Továbbá az is megállapítható, hogy a felületi egyenetlenség minden esetben 1-nél nagyobb; ami arra utal, hogy a szemcsék felülete egyenetlen. Ez a Minta 1 és Minta 2 esetében hasonló; a Minta 3 vonatkozásában kicsit nagyobb, de a különbség nem szignifikáns.

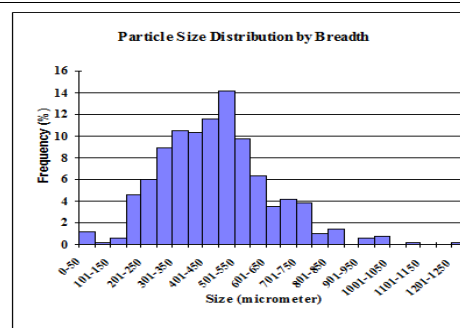
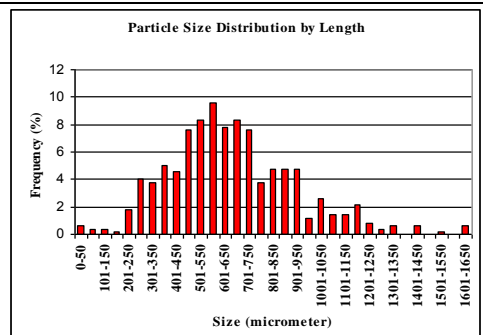
Az *1. 2. 3-as ábrák* hisztogramjai (szemcseméret-eloszlási diagrammjai) alapján elmondható, hogy a különböző szorbit-minták (szitálatlan) szemcseméret-eloszlása heterodiszperz sajátosságokat mutat.



1.ábra Minta 1 – Hisztogrammok szélesség és hosszúság szerint



2.ábra Minta 2 – Hisztogrammok szélesség és hosszúság szerint



3.ábra Minta 3 – Hisztogrammok szélesség és hosszúság szerint

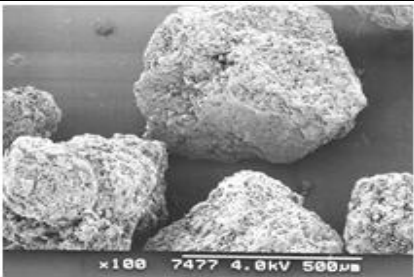
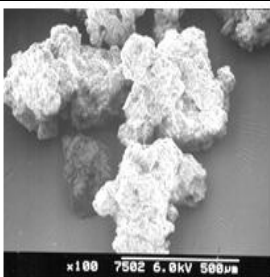
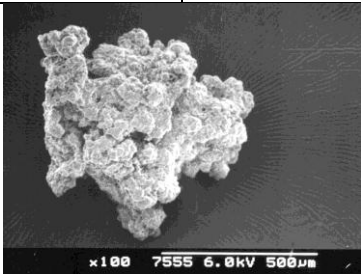
A kereskedelmi forgalomban kapható, szítálatlan poranyagok vizsgálatát követően, további vizsgálatok céljából, analitikai szita-berendezés segítségével frakciókat állítottunk elő. A vibrációs sziták fonalközi távolsága 250, 315, 400, 630 és 1000 μm volt.

A szítálás ideje minden esetben 5 perc volt. A további vizsgálatokhoz a 315-400, 400-630 és 630-1000 μm -es frakciók kerültek felhasználásra.

4.2 Morfológiai vizsgálatok

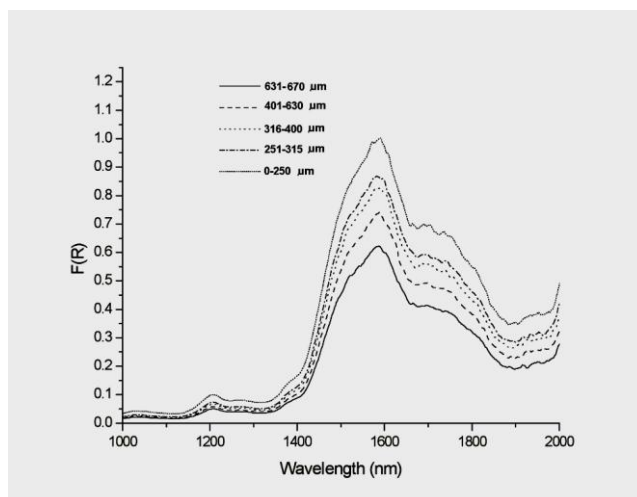
Az egyes szemcsék alakjának és felületének vizsgálatához a pásztázó elektronmikroszkópot (SEM) hívtuk segítségül. A 4. 5. és 6. ábra szemlélteti a részecskék morfológiai sajátosságait.

A képeken is látható, hogy a minták szemcséi szabálytalan alakúak, és felületük nagyon egyenetlen. Ezek a partikulumok kisebb kristályokból álló agglomerátumoknak tekinthetők.

	
<p>4. ábra Minta 1</p>	<p>5. ábra Minta 2</p>
	
<p>6. ábra Minta 3</p>	

4.3. Közeli infravörös spektroszkópiával (NIR) végzett mérések

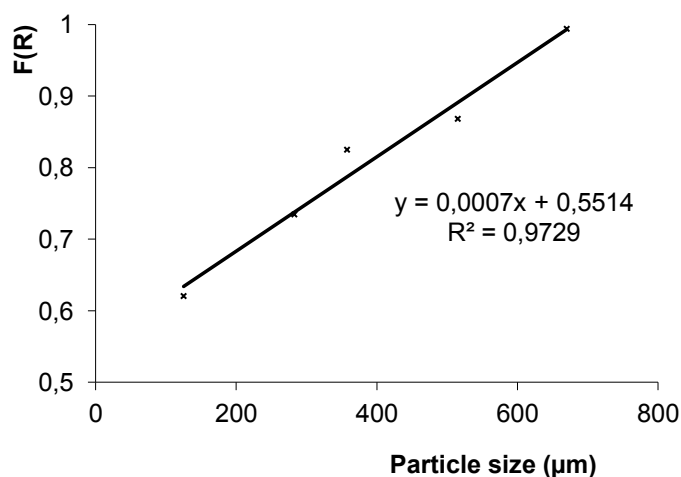
A minták egyes frakcióinak analízisét végeztük el. Az anyagok spektrumai egyes, jellemző hullámhosszakon elkülönültek egymástól.



7. ábra A szitált szorbit-frakciók NIR spektrumai

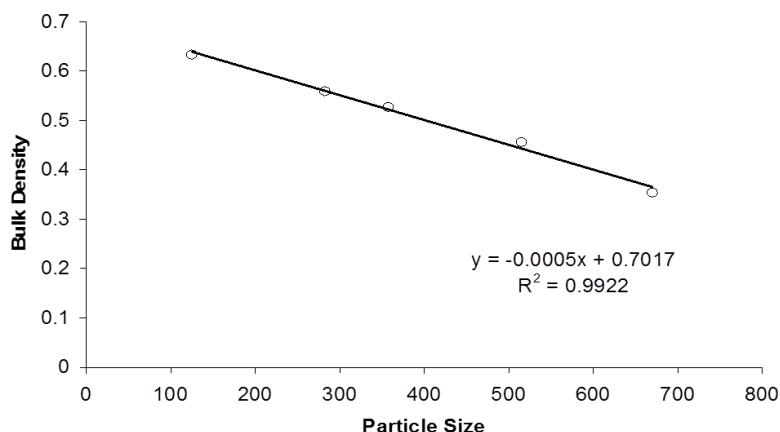
A fenti, 7. ábra tanulsága szerint az egyes frakciók spektrumai párhuzamos lefutásúak, azaz a kémiai sajátásaik megegyeznek. Megállapítható, hogy mivel a szorbit minták további komponenseket nem tartalmaztak, az abszorbancia magától az anyagtól származik. A spektrumok lefutásában tapasztalható eltérések oka a szitált por-frakciók fizikai tulajdonságában keresendő, ebből eredően a fényvisszaverődés mértéke különböző. Kisebb partikulumok esetében kisebb a K/S hányados értéke: alacsonyabb abszorbancia, és így magasabb R (reflektancia) mérhető.

A 8. ábra alapján szoros korreláció/összefüggés mutatható ki az egyes frakciók mérési paraméterei (átlagos szemcseméret), valamint az 1584 nm-es hullámhosszon mért $F(R)$ értékek között.



8. ábra Összefüggés a szemcseméret és a NIR spektrumok adatai között

A 9. ábrán látható módon, szintén lineáris kapcsolat tapasztalható az átlagos szemcseméret, valamint a szitált frakciók laza sűrűsége között.



9. ábra *Összefüggés az átlagos szemcseméret és a szitált szorbit-frakciók sűrűsége között*

Összefoglalás

Vizsgálataink alapján elmondható, hogy a kereskedelmi forgalomban beszerezhető szorbit minták heterodiszperzek. A szitálatlan mintákat – heterodiszperzitásuk miatt – frakcionáltuk. A mintákról készített, pásztázó elektronmikroszkóppal (SEM) nyert felvételek, valamint a szoftver által kiszámított felületi egyenetlenségi értékek összehasonlításával szoros összefüggés tapasztalható. A vizuálisan simább felszínű minta esetén kisebb felületi egyenetlenségi érték adódott. A szitált frakciókat NIR analízis alá vonva, észleléseink szoros korrelációt mutattak a szemcseméretre vonatkozó adatokkal; így kijelenthetjük, hogy az eljárás részecskeméret-meghatározásra is alkalmas.

Végezetül elmondható, hogy a NIR spektroszkópia, amely mérési módszer jelenleg az egyik leghatékonyabb eljárásnak tekinthető mind kvalitatív, mind kvantitatív analízis elvégzésére, szilárd fázisú minták szemcseméretének meghatározására is alkalmas.

II. rész

4.4 A kohézió folyási sajátságokra gyakorolt hatása

Jól ismert, hogy a poranyagok folyási sajátságainak ismerete nagyon fontos mind a gyógyszeriparban, mind az élelmiszeriparban. A kedvező folyási tulajdonságoknak nagy szerepe van a poranyagok kapszulába töltése, vagy a tablettázás során.

4.4.1 A kohéziós koeficiens (C) kiszámítása

Amint az a gyógyszertechnológiában ismeretes, a porok töltőnyíláson keresztüli kifolyását befolyásoló tényezők között a részecskék közötti kohéziós erő (tapadási erő), a töltőnyílás fala és a szemcsék között fellépő súrlódási erő, valamint a gravitációs erő említhető.

A kohéziós koeficiens értéke függ a belső súrlódási koeficienstől, azaz a szemcsék és a töltőnyílás fala között fellépő súrlódás nagyságától; valamint a szemcsék átmérőjétől. A kis partikulumok között nagy a fellépő kohéziós erő; így nem folynak jól vagy szabadon. Ha a szemcsék mérete nagyon kicsi (<50 µm), a kohéziós erők nagyobbak, mint a gravitációs erő, és így a kifolyás akadályozott. Nagyobb szemcsék esetében (>300 µm) szabad folyás várható. Természetesen a kifolyási nyílás átmérője is hatással van a folyási sajátságokra. Ebben az esetben a nagyobb átmérő jobb kifolyási időt eredményezhet.

Ha ismerjük a kohézió mértékét, megválaszthatjuk a kifolyási nyílás optimális méretét, illetve megfelelő átmérőjű bélyegzőket és matricákat alkalmazhatunk a tablettázás során.

A súrlódás/kohézió mértékét a kohéziós koeficiens fogalmával fejezhetjük ki, amely a por-reológiai paraméterekből számítható ki; a következő szerint:

$$D = \frac{4C}{\rho gh} \quad (1)$$

A porszemcsék közötti kohéziós erő a lejtőszögből (α) határozható meg. C az alábbi egyenlet segítségével számítható ki:

$$C = \frac{I}{2} d \left(\sqrt{\cos^2 \alpha + \frac{4 \sin \alpha}{d}} - \cos \alpha \right) \quad (2)$$

A szemcsék főbb jellemzőit az 1. táblázat tartalmazza, míg a minták alakját a 4., 5. és 6. ábra szemlélteti. Arra a következtetésre jutottunk, hogy mindegyik mintánk szemcséi szabálytalan alakúak és a felületük nagyon egyenetlen. Elsőként a szítálatlan minták *folyási tulajdonságait* vizsgáltuk meg (2. táblázat). A vizsgáló készülék kifolyási nyílása minden esetben 10 mm volt. A folyási tulajdonságok vizsgálata keverés nélkül történt.

2. táblázat A szítálatlan szorbit minták folyási paraméterei

Minták	Folyási idő(s)	Lejtőszög (°)	Térfogat (ml)	Térfogattömeg (g/100 ml)	Poranyag sűrűsége (g/ml)
Minta 1	8.2	33.6	87.2	39	0.447
Minta 2	8	33.2	85.6	37.1	0.433
Minta 3	7.8	33.6	87.1	44.8	0.515

Az adatok azt mutatják, hogy a kereskedelmi forgalomban levő szítálatlan termékek különböző szemcsemérete és alakja gyakorlatilag nem okozott észlelhető eltérést a folyási paraméterekben, a folyás tömegfolyás (*mass flow*). Gyakorlati szempontból azonban a

tablettázás során igen fontos a homodiszperz szemcseméret-eloszás, mivel (más tényezőkkel együtt) befolyásolja a matricaüregben való átrendeződés folyamatát. Ebben az esetben az szükségessé válik az anyagokat frakciókra bontani.

A poranyagok szitálását követően, meghatároztuk a különböző frakciók porreológiai paramétereit. A szemcsék mérete 300 μm felett volt, így ennek megfelelően a folyás vizsgálata során kisebb kifolyási nyílást (8 mm átmérőjű) választottunk, hogy tanulmányozni tudjuk a szemcseméret és a kifolyási nyílás nagyságának hatását a kifolyási időre.

Kisméretű tabletták préselése során különleges problémát jelent, hogy a bélyegzők és a matricák átmérője is kisebb. Az eredményeket a 3. táblázatban foglaltam össze.

3. táblázat A minták frakcióinak folyási adatai

Minták	Frakciók (μm)	Kifolyási idő (s)	Lejtőszög ($^\circ$)	Térfogat (ml)	Térfogat-tömeg (g/100 ml)	Sűrűség (g/ml)
Minta 1*	315-400	12.8 SD \pm 1.62	32.6 SD \pm 0.86	83.8 SD \pm 2.81	41.8 SD \pm 0.74	0.499 SD \pm 0.014
	400-630	14.4 SD \pm 0.82	34.7 SD \pm 0.73	90.7 SD \pm 2.43	38.6 SD \pm 0.68	0.425 SD \pm 0.01
	630-1000	17.1 SD \pm 0.41	36.1 SD \pm 0.2	95.5 SD \pm 0.76	32.3 SD \pm 0.74	0.338 SD \pm 0.006
Minta 2**	315-400	12.4 SD \pm 0.07	33.4 SD \pm 0.45	86.5 SD \pm 1.39	44.3 SD \pm 0.29	0.512 SD \pm 0.005
	400-630	13.5 SD \pm 0.23	35.7 SD \pm 0.57	94.3 SD \pm 1.87	39.2 SD \pm 0.84	0.416 SD \pm 0.012
	630-1000	16.7 SD \pm 0.04	35.8 SD \pm 0.55	94.5 SD \pm 1.89	35.7 SD \pm 0.2	0.378 SD \pm 0.008
Minta 3**	315-400	11.6 SD \pm 0.13	33.2 SD \pm 0.44	85.8 SD \pm 1.53	46.7 SD \pm 0.92	0.545 SD \pm 0.008
	400-630	14.2 SD \pm 0.36	35.3 SD \pm 0.66	92.85 SD \pm 2.27	43.5 SD \pm 0.43	0.470 SD \pm 0.14
	630-1000	16.3 SD \pm 0.13	34.9 SD \pm 0.86	91.7 SD \pm 2.9	38.4 SD \pm 2.76	0.419 SD \pm 0.03

*keverési sebesség: 10 fordulat/perc; ** keverés nélkül

A Minta 1 esetében a szemcsék alakja miatt keverésre volt szükség (10 rpm). A 3. táblázat adatai egyértelműen azt mutatják, hogy a szemcseméret növekedése a kifolyási idő növekedését eredményezte. A lejtőszög értékei gyakorlatilag megegyeztek (a Minta 1 kivételével, ahol a lejtőszög nagysága némi növekedést mutatott).

A Minta 1. esetében a térfogat egyenletesen növekedett. A másik két esetben a térfogat az első két frakció között (315-400 és 400-630 μm -es mérettartomány) nőtt, ám a szemcseméret további növelése már nem járt látható térfogat növekedéssel.

Az adatokból az is megállapítható, hogy a kifolyt halom térfogattömege és sűrűsége általában negatívan korrelál a szemcsemérettel. Ez azt mutatja, hogy a töltőtérfogat a szemcsemérettől függ, ami igen fontos a tablettázás során.

Az adatokból kiszámítottuk a kohéziós koefficiens és a kifolyási nyílás kritikus átmérőjét, amelyek értékeit a 4. táblázatban tüntettük fel. Egyértelműen látható, hogy C értéke nőtt a

lejtőszög növekedésével. Ennek megfelelően, megvizsgáltuk a kohéziós koeficiens és a lejtőszög közötti összefüggés lehetőségét ebben a szemcseméret-tartományban. Megállapítottuk, hogy a lejtőszög értéke lineárisan változik a kohéziós koeficienssel ($y=ax+b$, ahol x =kohéziós koeficiens, a =meredekség, y =lejtőszög és b =tengelymetszet), jó korreláció mellett ($R^2 \geq 0,972$). Az is nyilvánvaló, hogy a lejtőszög a szemcsék méretének és alakjának a függvénye, és ebből következően a kohéziós koeficiens alkalmas a porok, poranyagok folyási sajátságainak jellemzésére.

4. táblázat A kohéziós koeficiens (C) és a lejtőszög közötti összefüggés

Minták	A frakciók átlagos szemcsemérete (μm)	Lejtőszög ($^\circ$)	Kohéziós koeficiens (C)	Legkisebb kifolyási nyílás-átmérő (D) (mm)
Minta 1	358	32.6	0.01374	1.11
	515	34.7	0.01691	1.62
	815	36.1	0.02159	2.60
Minta 2	358	32.8	0.01377	1.10
	515	33.4	0.01662	1.63
	815	35.7	0.02148	2.32
Minta 3	358	32.4	0.01370	1.03
	515	33.2	0.01657	1.40
	815	34.3	0.02110	2.05

Az eredmények alapján előzetesen megjósolható, hogy melyik az a legkisebb kifolyási nyílás-átmérő (D), amelyen keresztül a szemcsék szabadon folyhatnak a matricaüregbe. Mindez különösen fontos a mini-tabletták előállításánál, amelyek átmérője csupán 2-3 mm, és amelyek kapszulába töltve multipartikuláris gyógyszerformaként alkalmazhatóak. A matrica kis átmérője miatt, a kifolyási nyílás méretének előzetes megadása, megjósolása a preformulációs vizsgálatok során nagyon lényeges kérdés.

Összefoglalás

Egy új koefficienst (C = kohéziós koeficiens) határoztunk meg, és összefüggést tártunk fel ezen koeficiens és a lejtőszög között; ami viszont a részecskeméret függvénye (ebben a mérettartományban); majd ezt követően kiszámíthatóvá vált a kritikus legkisebb kifolyási nyílás-átmérő is.

A kohézió folyási sajátságokra gyakorolt hatása különösen fontos a csupán 2-3 mm átmérőjű mini-tabletták esetében, amelyek új terápiás lehetőségeket nyitnak meg, például a szembetegségek kezelésében, vagy a gyermekgyógyászatban. A mini-tabletták kapszulába tölthetőek, vagy tovább préselhetőek nagyobb tablettákká; a legújabb fejlesztési irányt pedig a multipartikuláris módosított hatóanyagleadású gyógyszerformák jelentik.

III. rész

4.5 Tömöríthetőségi/préselhetőségi vizsgálatok

4.5.1. A magnézium-sztearát eloszlásának vizsgálata

A tablettázás gyakorlata, valamint a vonatkozó szakirodalom alapján, a szemcseméret csökkenésével nemcsak a folyási sajátságok romlanak, hanem a matrica fala és a tablettá széle között fellépő súrlódás mértéke is növekszik.

A probléma kiküszöbölésére segédanyagokat, elsődlegesen lubrikánsokat használnak; amelyeket gyakran alkalmaznak tablettákban a matricafal súrlódásának csökkentésére mind a tabletták préselése, mind pedig az azt követő, ún. kilökési fázis során. Jelenlétük azonban azonban nemkívánatos változásokat idézhet elő a tabletták tulajdonságaiban.

A tablettázandó keverékhez adott lubrikáns vagy szabad frakcióként, vagy pedig a hordozó anyagon felületi filmként oszlik meg. A tablettázás során a leggyakrabban használt lubrikáns gyógyszerészeti szempontból a magnézium-sztearát.

A bevont (lubrikált) szemcsék felületén a magnézium-sztearát eloszlásának vizsgálatára számos közvetlen, és közvetett módszer alkalmazható.

Jelen vizsgálatunk célja volt, hogy tanulmányozzuk a szorbit szemcseméretének hatását a magnézium-sztearát eloszlására egy tablettán belül, a préselési folyamat során. Egy kompakt asztali energia-diszperziós röntgen-fluoreszcencia analizátor alkalmazásával mértük az elemi tartományt a nátriumtól (Na) az uránig (U), ppm és 100% közötti koncentráció-tartományban. A magnézium-sztearát magnézium-tartalmát határoztuk meg. A lubrikáció felületi jelenségnek is tekinthető; így a tabletták felső és alsó felszínét elemeztük az energia-diszperziós röntgen-fluoriméterrel. A vonatkozó adatok az 5. táblázatban kerülnek bemutatásra.

5. táblázat A magnézium mennyisége a tabletták felületén

Tabletta sorszáma	Szemcseméret (μm)	Magnézium (ppm)	
		Felső felszín	Alsó felszín
1	250-315	23.06 (SD=2.45)	21.48 (SD=1.28)
2	316-400	24.58 (SD=0.73)	25.46 (SD=4.36)
3	401-630	25.28 (SD=6.21)	22.75 (SD=2.01)
4	631-1000	22.66 (SD=1.48)	22.59 (SD=4.31)

Látható, hogy gyakorlatilag nem mutatható ki különbség a magnézium-sztearát eloszlásában a tabletták felső és alsó felszíne között. Az is megállapítható, hogy a szorbit szemcsemérete nem befolyásolta a magnézium-sztearát eloszlását, valamint hogy az alacsony fajlagos felülettel bíró magnézium-sztearát lubrikáns hatást fejt ki a tabletták felszínén.

Nagyon érdekesnek tartottuk még annak tanulmányozását, hogy miként oszlik el a magnézium-sztearát a tabletták belsejében. Ennek vizsgálatára csiszolópapír segítségével különböző vastagságú mikrometszeteket készítettünk a 2. és 4. számú tablettákból. A vastagságot csavar-mikrométerrel határoztuk meg (Mitutoyo, Kawasaki, Japán), és megmértük a magnézium-sztearát koncentrációját a mikrometszetek felszínén.

Eredményeinket a 6. táblázat mutatja.

6. táblázat *A magnézium eloszlása a tabletták belsejében*

	2. számú tablettá				4. számú tablettá			
	Eredeti	Mikrometszet			Eredeti	Mikrometszet		
Vastagság (mm)	3.944	2.981	2.530	2.114	3.864	2.999	2.228	1.776
Magnézium (ppm)	24.58 SD=0.73	15.4 SD=0.60	13.2 SD=0.90	15.6 SD=1.50	22.66 SD=1.48	9.2 SD=1.20	4.6 SD=2.20	3.3 SD=1.20

Az adatokból látható, hogy a magnézium-sztearát mennyisége fokozatosan csökkent a tablettá közepe felé haladva. Az is megállapítható továbbá, hogy a csökkenés nagyobb mértékű volt a 4. számú tabletták esetében. Ez azt jelenti, hogy a szemcseméret befolyásolja a magnézium-sztearát eloszlását a tabletták belsejében. Az eloszlás mértéke jobb a kisebb szemcsékből készült tabletták belsejében. Megállapíthatjuk, hogy a nagyobb méretű szemcsék lubrikálásához vagy nagyobb mennyiségben alkalmazott, alacsony fajlagos felületű magnézium-sztearát szükséges, vagy pedig más minőségű magnézium-sztearát (pl. nagyobb fajlagos felülettel bíró) hozzáadására van szükség.

Összefoglalás

A fentiek alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a röntgen-fluoreszcencia analizátor alkalmas eszköznek bizonyult a magnézium-sztearát mennyiségének meghatározására a tabletták felszínén és a belsejében, egyaránt. Az alacsony fajlagos felületű magnézium-sztearát eloszlása a felszínen egyenletes, ám ezt a tendenciát a tabletták belsejében a nagyobb szemcseméret megzavarta.

4.5.2 A szemcseméret (szorbit) szerepe és hatása a tabletták préselésére, valamint a mini-tabletták tablettázási paramétereinek előrejelzése

A szemcseméret és alak jelentősége az előbbieken bemutatásra került, hiszen fontos szerepet játszanak a részecskék kialakulásánál, és a további feldolgozási műveletek során. Közvetlen módon befolyásolják a köztes- és végtermékek tulajdonságait; szerepük különös jelentőséggel bír a 2-3 mm átmérőjű, mini-tabletták előállítására kapcsán is.

Ebben a részben a szemcseméret szerepét kívánom bemutatni a közvetlen préselés során.

A szorbit önmagában történő préselése nem volt lehetséges, mivel hozzáragadna a prészerszámokhoz, és a matricaüreg falához.

Ebből fakadóan, porkeverékeket állítottunk elő, mikroszemcsés cellulóz (Arbocel), mint töltőanyag hozzáadásával (mivel az Arbocel nem ragad) – a 7. táblázatban foglaltak szerint.

7. táblázat A minták összetétele

Minták sorszáma	Összetevők	%-os arányuk
1	Szorbit 250-315 µm Arbocel	50 50
2	Szorbit 315-400 µm Arbocel	50 50
3	Szorbit 400-630 µm Arbocel	50 50
4	Szorbit 630-1000 µm Arbocel	50 50
5	Szorbit 250-315 µm Arbocel	70 30
6	Szorbit 315-400 µm Arbocel	70 30
7	Szorbit 400-630 µm Arbocel	70 30
8	Szorbit 630-1000 µm Arbocel Magnézium sztearát	70 29 1
9	Szorbit 250-315 µm Arbocel Magnézium sztearát	70 29 1
10	Szorbit 315-400 µm Arbocel Magnézium sztearát	70 29 1
11	Szorbit 400-630 µm Arbocel Magnézium sztearát	70 29 1
12	Szorbit 630-1000 µm Arbocel Magnézium sztearát	70 29 1

A préselési eljárás bemutatása (és lásd még a 3.2.7-es fejezetben foglaltakat)

A fontosabb préselési paramétereket táblázatosan foglaltuk össze

8. táblázat A 10 mm átmérőjű tabletták főbb préselési paraméterei

(50% szorbit-tartalommal, lubrikáns nélkül) Préselési erő: 15 ± 1 kN

Minták sorszáma	Frakciók (µm)	E_2 (Nm)	E_3 (Nm)	F_w (Nm)	Pl_{S-M} (%)	Pr (Pa/Nmkg ⁻¹)	Törési szilárdság (MPa)
1	250-315	6.36 SD:± 0.12	1.08 SD:± 0.34	2.04 SD:± 0.12	86.50 SD:± 2.37	196.26 SD:± 3.71	2.99 SD:± 0.01
2	315-400	6.38 SD:± 0.18	1.09 SD:± 0.12	2.18 SD:± 0.25	85.33 SD:± 1.56	194.71 SD:± 4.06	2.93 SD:± 0.01
3	400-630	6.10 SD:± 0.11	0.80 SD:± 0.13	1.94 SD:± 0.08	86.55 SD:± 0.36	190.32 SD:± 10.11	2.79 SD:± 0.09
4	630-1000	6.32 SD:± 0.18	1.05 SD:± 0.20	2.00 SD:± 0.11	85.76 SD:± 2.45	174.93 SD:± 6.19	2.65 SD:± 0.07

9. táblázat A 10 mm átmérőjű tabletták főbb préselési paraméterei

(70% szorbit-tartalommal, lubrikáns nélkül) Préselési erő: 15 ± 1 kN

Minták sorszáma	Frakciók (μm)	E_2 (Nm)	E_3 (Nm)	F_w (Nm)	Pl_{S-M} (%)	Pr (Pa/Nmkg ⁻¹)	Törési szilárdság (MPa)
5	250-315	5.20 SD:±0.09	0.74 SD:±0.06	1.52 SD:±0.05	86.43 SD:±0.46	250.10 SD:±3.31	3.37 SD:±0.01
6	315-400	5.80 SD:±0.12	1.16 SD:±0.15	1.85 SD:±0.14	87.35 SD:±0.85	226.50 SD:±4.88	3.38 SD:±0.01
7	400-630	5.94 SD:±0.31	0.96 SD:±0.17	1.78 SD:±0.11	85.53 SD:±1.35	220.80 SD:±9.98	3.13 SD:±0.32
8	630-1000	5.54 SD:±0.11	0.97 SD:±0.14	1.49 SD:±0.08	85.57 SD:±1.50	234.70 SD:±6.36	3.47 SD:±0.08

A 8. és 9. táblázat adataiból kitűnik, hogy a porkeverék szorbit-tartalmának növelésével a minták plaszticitása nem változott. Mindez azt jelenti, hogy a kisebb arányban jelen lévő mikroszemcsés cellulóz (Arbocel) nem volt hatással a porkeverék deformálhatóságára. Ennek ellenére azonban, a deformációs energia (E_2), és a súrlódási munka (F_w) kismértékben csökkent. A 70 %-os arányban szorbitot tartalmazó porkeverék esetében (9. táblázat) a préselhetőség (Pr) és a törési szilárdság értéke nagyobb volt, mint az 50% szorbitot tartalmazó keveréké (8. táblázat), hiszen a préselés során erősebb szilárd kötőhidak jöttek létre a nagyobb mennyiségben jelen lévő szorbit kristályok között.

Ez a hatás megjelent a tabletták mechanikai (törési) szilárdságra vonatkozó adataiban is.

A Bonferoni-analízis rámutatott, hogy a szorbit szemcsemérete befolyásolta a préselhetőségi tulajdonságokat és a tabletták mechanikai szilárdságát, bár nem szignifikáns mértékben. Mindkét paraméter kisebb volt az 50% szorbitot tartalmazó minta esetében.

Növelve a szorbit részarányát a porkeverékben, magnézium-sztearát hozzáadása nélkül a tabletták préselése során (9. táblázat), a 315-400 μm , és a 400-630 μm -es frakciók esetében a súrlódási munka kismértékben, bár nem szignifikáns módon nagyobb volt. A Pr értéke csökkenő tendenciát mutatott a szemcseméret növelésével; azonban a törési szilárdság közel azonos volt. A magnézium-sztearát hatását a préselésre a 10. táblázat foglalja össze.

10. táblázat A 10 mm átmérőjű tabletták főbb préselési paraméterei

(70% szorbit-tartalommal, lubrikáns hozzáadása mellett) Préselési erő: 15 ± 1 kN

Minták sorszáma	Frakciók (μm)	E_2 (Nm)	E_3 (Nm)	F_w (Nm)	Pl_{S-M} (%)	Pr (Pa/Nmkg ⁻¹)	Törési szilárdság (MPa)
9	250-315	5.15 SD:±0.08	1.18 SD:±0.11	1.26 SD:±0.12	81.34 SD:±1.55	207.58 SD:±8.04	2.50 SD:±0.08
10	315-400	4.88 SD:±0.07	1.29 SD:±0.13	1.21 SD:±0.08	79.20 SD:±1.66	192.50 SD:±7.90	2.29 SD:±0.09
11	400-630	4.68 SD:±0.24	1.21 SD:±0.09	1.21 SD:±0.12	79.72 SD:±1.20	195.30 SD:±9.94	2.36 SD:±0.13
12	630-1000	4.78 SD:±0.16	1.33 SD:±0.12	1.22 SD:±0.09	78.12 SD:±1.42	158.50 SD:±6.04	1.95 SD:±0.11

A táblázat adatait összevetve a a magnezium-sztearátot nem tartalmazó porkeverék adataival, kitűnik, hogy a plaszticitás (Pl_2) kisebb, és az elasztikus visszarugózás (E_3) kismértékben nagyobb értéket mutat, míg a többi paraméter általánosságban kisebb volt.

Jól ismert a vonatkozó szakirodalomból, hogy a magnézium-sztearát egy nagyon vékony hidrofób réteget képezhet a porkeverés során a szemcsék felszínén. Ez a réteg megakadályozza a szemcsék közötti erős szilárd kötőhidak kialakulását. Ezzel magyarázható, hogy a magnézium-sztearát általában miért rontja a préselési tulajdonságokat. Elmondható, hogy minden esetben a legkisebb szemcseméretű frakció mutatta a legkedvezőbb préselhetőséget. Korábbi vizsgálataink során megállapítottuk, hogy a tabletta belsejében a magnézium-sztearát eloszlásának mértéke függ a szemcsemérettől.

A 8., 9. és 10. táblázat adatai alapján látható, hogy a 250-315 μm -es mérettartomány, nagyobb szorbit-tartalom mellett a legalkalmasabb a tabletták többségének előállítására.

Ebből fakadóan, ezen frakció adatait választottuk ki a mini-tablettákra való extrapoláláshoz.

4.5.3 Mini-tablettákra történő extrapolálás

A fentiekben bemutatottak szerint, a préselési nyomás igen lényeges paraméter a tabletta-préselés során. A következő részben az előző tabletták préselési adatait extrapolálva kiszámítható egy mini-tabletta előállításához szükséges préserő.

Az előállítani kívánt mini-tablettánkhoz a kiindulási adataink a következők: tömeg (140 mg), geometriai jellemzők (magasság: 2 mm, átmérő: 3 mm). Egy átlagos tabletta esetében a magasság az átmérő negyede szokott lenni, azonban ez a mini-tablettákra nem érvényes. Ezek gyakran izometrikusak lehetnek.

A számításaink során feltételezzük, hogy a plaszticitás (Pl_{S-M}), préselhetőségi faktor ($Pr_{(mass)}$), valamint a törési szilárdság (σ) értéke azonos, mind a hagyományos, mind a mini-tabletták esetében; azonban ezt csak akkor tehetjük meg, ha az anyagi tulajdonságok azonosak mindkét esetben.

Amennyiben ezek a feltételek adottak, a következők kiszámítására nyílik lehetőség:

$$\frac{2 \cdot F}{\pi \cdot D \cdot h} = \frac{2F^m}{\pi \cdot D^m \cdot h^m} \quad (3)$$

$$\frac{\sigma_x}{E_2 / m} = \frac{\sigma_x^m}{E_2^m / m^m} \quad (4)$$

$$\frac{E_2}{E_2 + E_3} = \frac{E_2^m}{E_2^m + E_3^m} \quad (5)$$

ahol m jelöli a mini-tablettákra vonatkozó megfelelő értékeket.

A (3) egyenlet alkalmazásával kiszámítható a mini-tabletta törési szilárdsága az alábbiak szerint:

$$F^m = \frac{D^m \cdot h^m}{D \cdot h} \cdot F \quad (6)$$

ahol F és F^m a törési erő nagyságát jelenti mind a hagyományos, mind a mini-tabletták esetén.

Ebből adódóan, a mini-tabletták előállításához szükséges préserő a következőképpen adható meg:

$$F_{pressure}^m = \frac{F^m}{F} \cdot F_{pressure} \quad (7)$$

ahol az $F_{pressure}$ és a $F_{pressure}^m$ a préselési erőt jelenti, mind a hagyományos, mind a mini-tabletták esetében.

Számításaink szerint a 250-315 μm -es mérettartományba eső szorbit-minták tablettázására vonatkozó optimális préselési erő 2.5 kN (Minta 5) és 2.3 kN (Minta 9) volt.

A mini-tabletták plasztikus deformációjához szükséges energia (E_2), és az elasztikus deformációhoz szükséges energia (E_3) a (4) és (5) egyenletekből vezethető le, az alábbiak szerint:

$$E_2^m = \frac{m^m}{m} \cdot E_2 \quad (8)$$

$$E_3^m = \left(\frac{E_2 + E_3}{E_2} - 1 \right) \cdot E_2^m \quad (9)$$

Az extrapolált értékeket a 11., 12. és 13. táblázat tartalmazza, bemutatva a mini-tabletták préseléséhez előre megjósolt paramétereket.

Nyilvánvaló, hogy a tendenciák azonosak a hagyományos, “normál” tabletták esetén is; azaz beigazolódik a fentiekben bemutatott számításmódunk helyessége.

11. táblázat A 3 mm átmérőjű mini-tablettákra extrapolált, főbb préselési paraméterek (Minták 1-4)

Minták sorszáma	Frakciók (μm)	E_2 (Nm)	E_3 (Nm)	F_w (Nm)
1	250-315	2.23 SD: ± 0.04	0.38 SD: ± 0.12	0.71 SD: ± 0.04
2	315-400	2.23 SD: ± 0.06	0.38 SD: ± 0.04	0.76 SD: ± 0.09
3	400-630	2.14 SD: ± 0.04	0.28 SD: ± 0.05	0.68 SD: ± 0.03
4	630-1000	2.21 SD: ± 0.06	0.37 SD: ± 0.07	0.70 SD: ± 0.04

12. táblázat A 3 mm átmérőjű mini-tablettákra extrapolált, főbb préselési paraméterek (Minták 5-8)

Minták sorszáma	Frakciók (μm)	E_2 (Nm)	E_3 (Nm)	F_w (Nm)
5	250-315	1.82 SD:± 0.03	0.26 SD:± 0.2	0.53 SD:± 0.02
6	315-400	2.03 SD:± 0.04	0.41 SD:± 0.05	0.65 SD:± 0.05
7	400-630	2.08 SD:± 0.11	0.33 SD:± 0.06	0.62 SD:± 0.04
8	630-1000	1.94 SD:± 0.04	0.34 SD:± 0.05	0.52 SD:± 0.03

13. táblázat A 3 mm átmérőjű mini-tablettákra extrapolált, főbb préselési paraméterek (Minták 9-12.)

Minták sorszáma	Frakciók (μm)	E_2 (Nm)	E_3 (Nm)	F_w (Nm)
9	250-315	1.80 SD:±0.03	0.41 SD:±0.04	0.44 SD:±0.04
10	315-400	1.71 SD:±0.03	0.45 SD:±0.05	0.42 SD:±0.03
11	400-630	1.82 SD:±0.03	0.47 SD:±0.03	0.43 SD:±0.04
12	630-1000	1.82 SD:±0.03	0.51 SD:±0.04	0.43 SD:±0.03

Összefoglalás

A préselési vizsgálatainkban a szorbit különböző szemcseméretű frakcióinak a tömöríthetőségre és préselhetőségre gyakorolt hatása alapján a 250-315 μm-es mérettartomány bizonyult a legmegfelelőbbnek a 400 mg átlagtömegű, 10 mm átmérőjű tabletták előállítására, 15 kN préselési erő esetén. A tabletták összetételében a szorbit arányának emelése növelte, a lubrikáns alkalmazása pedig kismértékben csökkentette a préselhetőségi faktor ($Pr_{(mass)}$) értékét (a préselési adataink alapján); és ez a tendencia minden esetben azonos volt. A szemcseméret növelésével a préselhetőség általában csökkent, bár nem szignifikáns mértékben. Az eredmények extrapolálásával előre jelezhető, hogy a 3 mm átmérőjű, 140 mg átlagtömegű mini-tabletták előállításához 2,3-2,5 kN préselési erő szükséges.

5. KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJDONSÁGOK, GYAKORLATI HASZNOSÍTHATÓSÁG

Munkám során célom volt a szemcseméret jelentőségének új aspektus szerinti értelmezése a tablettázás szempontjából. A szemcseméret meghatározása, valamint a szemcseméret és a homodiszperzitás fontossága régóta ismert; különösen a közvetlen préselés során van ennek nagy jelentősége. A homodiszperzitás őrléssel történő beállítása azonban nem mindig járható út. Egyrészt a kristályok őrlés közbeni sérülése stabilitási problémákat, másrészt nem kívánatos interakciókat indukálhat. Mi több, a segédanyag gyártók egyre inkább az ún. „co-processed”, azaz különböző segédanyagokkal gyárilag szemcsésített termékeket ajánlanak, amelyek porítása szintén nem célszerű. Ezek a termékek ugyanis több komponensű egyedi szemcséket tartalmaznak, megfelelő hatás pedig csak az intakt szemcséktől várható el. Napjainkra - speciális tabletta-csoportként - megjelentek a terápiában az ún. mini-tabletták is, melyek előállítása során különösen fontos a megfelelő szemcseméret és a jó folyási tulajdonságok biztosítása.

Összefoglalva munkám fontosabb megállapításait, újdonságait és gyakorlati hasznosíthatóságát:

- Megállapítottam, hogy a különböző kereskedelmi termékek habitusa eltérő, és heterodiszperzitásukban is különbség van. Ezt mindig figyelembe kell venni a készítmények reprodukálásánál.
- Összefüggést találtam a szitált anyagok frakciói és a NIR spektrumok között.
- A porreológiai vizsgálatok eredményeiből matematikai-statisztikai számítással meghatároztam a kohéziós koeficiens értékét, amellyel meg lehet jósolni azt a legkisebb bélyegző-átmérőt, amelyet a szemcsék még szabad folyással egyenletesen kitöltenek.
- Napjainkban az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) irányelvei javasolják a faktoriális tervezés vagy a mesterséges neuron-hálós tervezés alkalmazási lehetőségét az egyes gyógyszerformák fejlesztése során, így az új koeficiens felhasználható a szükséges bemeneti faktorok számának csökkentésére, hiszen kombinálja a vizsgált anyag több lényeges tulajdonságát.
- Tanulmányoztam a szemcseméret befolyását a magnézium-sztearát eloszlására.

A magnézium-sztearát feladata elsődlegesen a matricafal és a tabletta felszíne közötti súrlódás csökkentése. Ezt a hatást a kisebb szemcseméretű szorbit esetében lehetett mérni, tehát az bizonyult kedvezőbb mérettartománynak.

- A préselési paraméterek alapján megállapítottam a szemcseméret befolyását a tabletták préselhetőségére/kompaktibilitására; és matematikai- statisztikai számítással extrapolálva az adatokat, meghatároztam a 3mm átmérőjű, 2 mm magasságú, 140 mg átlagtömegű tabletta előállításához szükséges préserő nagyságát.

Végezetül elmondható, hogy a fenti eredmények a gyakorlatban jól hasznosíthatóak:

1. Az alapanyagok átvételekor a habitus-vizsgálat is igen lényeges.
Továbbá, a NIR-analízis nemcsak kémiai azonosításra alkalmas, hanem a szemcseméret gyors meghatározására is.
2. A kohéziós koefficiens kiszámításával rövidíthető a fejlesztési művelet ideje, hiszen jól felhasználható a faktoriális tervezés, vagy egy neuron-hálós tervezés egyik faktoraként.
3. Hasonlóképpen, a préselési paraméterekből nyert adatok megfelelő extrapolálásával a mini-tabletták fejlesztése is meggyorsítható.
4. Az energia-diszperziós röntgen fluoreszcencia analizátor alkalmazása megfelelő eljárásnak bizonyult a gyógyszeriparban használatos kémiai elemek tisztasági analízisének elvégzésére.

A disszertáció témájához kapcsolódó publikációk

- I. **Szalay A., Pintye-Hódi, K., Joó K., Erős, I.: Study of distribution of magnesium stearate with an energy dispersive X-ray fluorescence analyser**
Pharmazeutische Industrie 2004, 66, 221-223 IF: 0,190
- II. **Szalay, A., Antal, I., Zsigmond, Zs., Marton, S., Erős, I., Regdon, G. jr., Pintye-Hódi, K.: Study on the Relationship between Particle Size and Near Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopic Data**
Particle and Particle System Characterisation 2005, 22, 1-4 IF: 0,619
- III. **Szalay A., Kelemen A., Pintye-Hódi K.: The influence of the cohesion coefficient (C) on the flowability of different sorbitol types**
Chemical Engineering Research and Design 2015, 93, 349-354 IF: 2,281
- IV. **Kelemen A., Szalay A., Sovány T., Pintye-Hódi K.: Role of the particle size of sorbitol during the compression of common tablets and prediction of mini-tablet compression parameters**
(a kézirat közlésre elküldve)

A disszertáció témájához kapcsolódó előadások

Verbális előadások:

- **Szalay A.: A szemcseméret és szemcseméret-eloszlás befolyása cukor-alkoholok folyási sajátságaira**
MGYT, V. Clauder Ottó Emlékverseny, 2000. szeptember 21-23., Budapest
- **Szalay A.: Magnézium-sztearát eloszlásának tanulmányozása energia-diszperziós RTG-fluoreszcensz analizátorral**
Ph.D. Fórum és Konferencia, 2002. szeptember 5., Szeged
- **Szalay A., Pintye-Hódi K., Antal I., Erős I., Marton S.: Alkalmazható-e a Közeli Infravörös Spektroszkópia (NIR) szemcseméret-meghatározásra?**
XIV. Országos Gyógyszertechnológiai Konferencia, 2002. november 8-10., Hévíz

Poszter előadások:

- **A. Szalay, K. Pintye-Hódi, P. Szabó-Révész, P. Kása jr. and I. Erős: Determination of Shape Factors of Particles with an Image Analysis System**
The 6th EUFEPS Congress Budapest, Hungary 16th-19th. September 2000.
- **Szalay A., Hódi K.: The effect of particle size and particle size distribution on the flowability**
PORANAL 2001. 8th Symposium on Particle Size Analysis, Environment and Powder Technology Eger, Hungary 13th-14th September 2001.
- **Szalay A., Pintye-Hódi K., Antal I., Szabó-Révész P., Kása P., Erős I.: A new aspect in particle size determination: Near Infrared Spectroscopy**
Syntapharm Workshop Budapest, Hungary 23rd April 2002.
- **Szalay A., Kelemen A., Pintye-Hódi K., Erős I.: The Influence of Particle Size and Shape Parameters on the Flowability of Various Sugar Derivatives**
6th Central-European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biotechnology Siófok, Hungary 25th-27th May 2005.
- **Szalay A., Hódi K., Erős I.: Az alak-paraméterek hatása a szorbit tablettázhatóságára.**
Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIII., 2006. május 25-27., Budapest
- **Szalay A., Hódi K.: A szemcseméret befolyása a biológiai hasznosíthatóságra**
MGYT Gyógyszerkutató Szimpózium – „Kihívások és eredmények”, 2006. november 24-25., Debrecen

Soron következő:

- **Szalay A., Kelemen A., Pintye-Hódi K.: Determination of the cohesion coefficient (C) essential on the particle flowability with different sorbitol types**
E-poster, Pharmacology 2015 - World Conference on Pharmacology, Brisbane, Australia 20th-22nd July, 2015. (meghívott előadás)